

Zusatzförderung der DOG für bereits geförderte Forschungsprojekte -

Abschlussbericht

Titel der Studie:

Chemosensitivität von malignen Melanomen der Aderhaut und Bindehaut.

Verantwortliche Leiter:

Dr. rer. nat. Ralf Axel Hilger¹, Prof. Dr. med. Norbert Bornfeld², Prof. Dr. med.
Klaus-Peter Steuhl²

Beteiligte Untersucher:

Dr. med. Henrike Westekemper², Prof. Dr. med. Max Scheulen¹, Dr. Iduna Fichtner³,
Dr. med. Michael Freistühler², Dr. Michael Zeschnigk⁴

- 1 Abteilung „Pharmakologie Antineoplastischer Substanzen“, Innere Klinik (Tumorforschung),
Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen
- 2 Zentrum für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen
- 3 Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin-Buch
- 4 Institut für Humangenetik, Forschergruppe „Ophthalmologische Onkologie und Genetik“
(Leiter Prof. Dr. med. Dietmar Lohmann), Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45122
Essen

Inhaltliche Angaben

Beschreibung der Hintergründe und Ziele des Vorhabens:

Studienziel

In dem angestrebten Forschungsvorhaben stellte die hier vorgestellte Studie einen weiteren wichtigen Beitrag zur Erforschung der Behandlungsmodalitäten bei malignen Melanomen der Aderhaut und der Bindehaut dar. In der von der Dr. Werner Jackstädt Stiftung geförderten Studie: „**Chemosensitivitätstestung an Zelllinien von malignen Melanomen der Aderhaut und Bindehaut**“ war es gelungen, Chemotherapeutika zu identifizieren, die das Wachstum von Zelllinien aus malignen Melanomen der Aderhaut und der Bindehaut in therapeutisch sinnvollen Dosierungen hemmten. Ziele der nun vorgestellten Studie waren 1.: Die Effektivität der in Zellkultur wirksamen Substanzen durch geeignete Kooperationspartner zu erhöhen. Dazu sollten mit Hilfe von Isobologrammtechniken in der Zellkultur Synergien ermittelt werden. Diese Technik erlaubt gleichzeitig die Identifizierung additiver und antagonistischer Effekte. 2.: Die Überprüfung der bisherigen Erkenntnisse in Tierversuchen sollte die Realisierbarkeit einer klinischen Studie bestätigen.

Eigene Vorarbeiten:

Im ersten Förderzeitraum der Studie: „**Chemosensitivitätstestung an Zelllinien von malignen Melanomen der Aderhaut und Bindehaut**“ wurde anhand von Zelllinien Chemosensitivitäten auf verschiedene Chemotherapeutika getestet. Die hierzu zur Verfügung stehenden Zelllinien waren für das AH-MM: UPMM 1, UPMM 2, UPMM 3, UPMM 4, UPMD1, UPMD2. Die Zelllinien UPMM 1-4 entstammen Tumoren mit einer Monosomie 3, die Zelllinien UPMD 1-2 entstammen disomen Tumoren. Bei den BH-MM standen die Zelllinien CRMM 1 und 2 zur Verfügung. Alle Zelllinien sind in Essen etabliert und

umfassend charakterisiert worden (24-26). Der Förderzeitraum der aktuellen Studie lief bis 09/2008.

Bisherige Ergebnisse

Methode: Die Effektivität der untersuchten Substanzen wurden mit Hilfe des Sulforhodamin-B Assays definiert.

Ergebnisse:

Für die Einschätzung der Wirksamkeit eines Wirkstoffs auf die Zelllinien wird die Konzentration des Wirkstoffs angegeben, die benötigt wird, um die halbmaximale Inhibition des Tumorwachstums zu erzielen (IC₅₀). Wirkkonzentrationen im unteren mikro-molaren (μM) Bereich in einer Behandlungsdauer von 24 Stunden gelten in der Regel als aussichtsreich um damit auch Tierexperimente durchführen zu können. Dies ist allerdings nicht für alle Wirkstoffe allgemein gültig. Substanzen, die erst einer Aktivierung bedürfen (Pro-Drugs), können ihre Wirkung *in vitro* selten in diesen Konzentrationen belegen. Letztendlich entscheidet das sogenannte therapeutische Fenster in der *in vivo* Situation über die Nutzbarkeit einer Substanz.

Cisplatin: Bei einer Inkubationszeit von 24 h lag die IC₅₀ für CRMM-1 bei 6.2 μM und für CRMM-2 bei 2.95 μM . Damit wurde Cisplatin für weitere Untersuchungen eingeschlossen.

Imatinib (Gleevec[®]): Hier sind für die Zelllinien der Bindehautmelanome die Konzentrationen zur halbmaximalen Inhibition des Tumorwachstums unter 100 μM und somit grenzwertig zu hoch, um als für eine mono-therapeutische Behandlung sinnvoll in Frage zu kommen. Imatinib wurde aufgrund seines Wirkmechanismus als Kombinationspartner für andere Substanzen ausgewählt.

Sorafenib (Nexavar[®]): Die IC-50 liegt hierbei für Aderhaut- wie Bindehautmelanom-Zelllinien in einem therapeutisch sinnvollen Bereich. Sie liegt für die BH-Melanome noch etwas niedriger als für die Aderhautmelanome (CRMM-1: 13.2 $\mu\text{M} \pm 5.1$; CRMM2: 13.5 μM

± 1.9; Tabelle 3). Sorafenib ist somit eine Substanz, bei der eine weitere Untersuchung sinnvoll ist.

Ranpirnase (Onconase®): Sowohl für BH-MM- wie auch für AH-MM-Zelllinien liegt die IC-50 für Ranpirnase unter 1µM (CRMM-1: 0.58µM; CRMM-2: 0.13µM). Ranpirnase ist somit eine Substanz, bei der eine weitere Untersuchung sinnvoll ist.

Bortezomib (Velcade®): Sowohl für BH-MM- wie auch für AH-MM-Zelllinien liegt die IC-50 für Bortezomib unter 1µM (CRMM-1: 0.006µM ± 0.0001; CRMM-2: 0.008µM ± 0.0005). Bortezomib ist somit eine Substanz, bei der eine weitere Untersuchung sinnvoll ist.

Mitomycin C: Mitomycin C wurde nur für die Zelllinien der Bindehautmelanome getestet, weil es in der lokalen Behandlung der Tumore an der Augenoberfläche verwendet wird. Die für die IC-50 erforderlichen Konzentrationen liegen unter 10µM (CRMM-1: 4.9 µM; CRMM-2: 6.7 µM). Somit ist Mitomycin ein Wirkstoff, auf die die Zelllinien der Bindehautmelanome ansprechen, sodass hier eine weitere Testung sinnvoll ist.

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse der Versuche an Zelllinien von Aderhaut- und Bindehautmelanomen ließen für drei Substanzen erkennen, dass die Übertragung in den Tierversuch anzustreben ist. Dies sind Sorafenib, Ranpirnase und Bortezomib. Damit stehen drei moderne Wirkstoffe zur Verfügung, deren Wirkmechanismus für die vorliegenden Tumorentitäten besser geeignet ist, als die klassischen Alkylanzien. Insbesondere das Aderhautmelanom zeigt in der Zellkultur eine sehr langsame Zellteilung, so dass die Wirkung der klassischen Alkylanzien schon durch die geringe Teilungsrate dieser Zellen begrenzt wird.

Um die Ergebnisse zu überprüfen wird es nun wichtig, im Tierversuch diese Wirkstoffe zu testen. Es sind für bestimmte Wirkstoffe bereits Synergismen in Verbindung mit anderen Substanzen bekannt. Dies kann nicht nur zur Einsparung von Chemotherapeutika führen, vielmehr sollen durch eine geschickte Kombination der zu untersuchten Wirkstoffe die

bekannten Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen minimiert werden und so zu einer optimierten Wirkung der Medikamente führen.

Studienprotokoll

Studienziel

Die Effektivität der in Zellkultur wirksamen Substanzen sollte durch geeignete Kooperationspartner noch gesteigert werden. Dazu sollten mit Hilfe von Isobologrammtechniken in der Zellkultur Synergien ermittelt werden. Diese Technik erlaubt gleichzeitig die Identifizierung additiver und antagonistischer Effekte. Parallel dazu sollte in der geplanten Studie im Tierversuch (NOD SCID und NMRI nu/nu Mäuse) die Wirksamkeit der in Zellkultur getesteten Chemotherapeutika überprüft werden. Hierzu sollten durch subkutane Implantation geringer humaner Tumorzellen solide wachsende Tumore induziert und mittels systemischer Chemotherapie behandelt werden.

Studiendesign

Die Versuche wurden in Zusammenarbeit mit der Abteilung „Pharmakologie Antineoplastischer Substanzen“ des Westdeutschen Tumorzentrum an der Inneren Klinik und Poliklinik (Tumorforschung) und dem Max Delbrück Zentrum für Molekulare Medizin, Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin-Buch durchgeführt. Die Maßnahmen im Rahmen der Studie unterliegen den Bestimmungen der Deklaration von Helsinki (1989).

Statistische Kalkulation und Auswertung

Zielparameter waren die Ansprechraten der Zelllinien auf die Kombinationstherapie und die Ansprechraten der Tumoren im Tierversuch auf die Einzelsubstanzen und Kombinationen.

Auswahl der Substanzen

Auf Untersuchungen mit der Ranpirnase musste bis auf weiteres verzichtet werden, da der Kooperationspartner, der einzige Lieferant für dieses Medikament, die Rechte an eine andere Firma abgetreten hat. Auf die Untersuchungen mit Bortezomib wurde bisher verzichtet, da diese Substanz beim kutanen Melanom bisher nur eine synergistische Wirkung mit Temozolomid *in vivo* zeigen konnte. Aus Kostengründen sollen hier zuerst die *in vitro* Untersuchungen abgewartet werden. Für die Chemosensitivitätstestung in der Maus wurden demnach folgende Substanzen ausgewählt: Rapamycin, Dacarbacin, Dasatinib und Sorafenib. Diese Substanzen wurden ausgewählt, weil sie entweder in der Zellkultur zufriedenstellende Ergebnisse lieferten oder schon beim kutanem Melanom eine antitumorale Wirkung gezeigt hatten (ASCO 2009, Mol. Cancer Res. 2009). Dacarbacin als Prodrug wird *in vivo* bei der ersten Leberpassage durch Cytochrome in seine aktive Form überführt und führt *in vitro* zu demnach zu „falschen“ IC50-Werten, die im oberen „mikromolaren Bereich lagen (zwischen 60 und 600 μM). Für Rapamycin und Dasatinib lagen nur präliminäre, statistisch nicht abgesicherte *in vitro* Ergebnisse vor, dennoch wurde aus finanziellen Gründen mit den *in vivo* Untersuchungen begonnen (Einsparung der Kontrollgruppen).

Für die Synergiestudie sollten folgende Kombinationen getestet werden: Für die Zelllinien CRMM-1 und CRMM-2:

ATRA (Retinolsäure) bzw. Imatinib in Kombination miteinander und mit Cisplatin, Mitomycin C und Fotemustin. Für die Kombinationstherapie wurden die Zellen A) 1 Stunde mit ATRA inkubiert bevor der Kombinationspartner (Cisplatin, Mitomycin, Fotemustin oder Imatinib) zugegeben wurde, oder B) 1 Stunde mit Imatinib inkubiert, bevor der Kombinationspartner (Cisplatin, Mitomycin oder Fotemustin) zugegeben wurde. Für die Isobologrammtechnik wurden 5 Konzentrationen der Modulatoren ATRA und Imatinib zwischen der IC10 und der IC50 ausgewählt. Die Konzentrationen der Kombinationspartner

lagen zwischen 0.033 und 100 mM.

Die IC50 wurde in n=4 Experimenten an verschiedenen Tagen und verschiedenen Passagen der Zelllinien festgestellt. Für jedes Experiment wurde n=8 Messwiederholungen durchgeführt.

Ergebnisse:

Die Zelllinien CRMM-1 und CRMM-2 wurden genetisch mittels Mikrosatellitenanalyse auf ihre Identität untersucht (Institut für Humangenetik, Essen). Für CRMM-1 konnte DNA der Passagen 38 und 55 mit DNA des Primärtumors verglichen werden. Für CRMM-2 wurde DNA der Passagen 39 und 51 mit Normal-DNA verglichen. Beide Zelllinien stammen nach den Ergebnissen mit hoher Wahrscheinlichkeit von dem jeweiligen Ausgangstumor ab.

Für CRMM-1 und CRMM-2 wurden weitere Einzelsubstanzen getestet. Als wirksam in den Versuchen mit Zelllinien zeigten sich über die oben genannten hinaus: Clusanione 502 als eine der wichtigen antitumoralen Komponenten von *Clusia rosea*. Es hemmt N-Myc, verursacht eine Dephosphorylierung von ERK1/2 und aktiviert den Akt/PKB-Signalweg. Normale Fibroblasten haben eine höhere Resistenz als Tumorzellen. In der Zelllinie CRMM-2 ($12.9 \pm 3.1 \mu\text{M}$) war die Substanz effektiver als in der Zelllinie CRMM-1 ($25.3 \pm 1.7 \mu\text{M}$).

Die Isobologramme zeigten einen synergistischen Effekt der Kombination von Imatinib mit Mitomycin C in CRMM-1 und CRMM-2. Ein weiterer synergistischer oder additiver Effekt wurde für ATRA und Imatinib in CRMM-2 gefunden. Alle anderen Kombinationen waren antagonistisch (für Details siehe Manuskript Br J Ophthalmol (2012) im Anhang).

Die Ergebnisse aus der Übertragung in den Tierversuch an 57 Tieren (NOD-SCID und NMRI-nu/nu) zeigten für die Zelllinien der Bindehautmelanome:

Gutes Tumorwachstum: CRMM-2; mäßiges Tumorwachstum: CRMM-1.

Die Tierversuche erfolgen in Kooperation mit Frau Dr. Iduna Fichtner, Max-Delbrück Zentrum für Molekulare Medizin, Berlin-Buch.

Substanztestungen im Tierversuch wurden bisher für die Aderhautmelanome durchgeführt.

Dazu wurde in ersten Experimenten das Wachstum der humanen Tumore auf der Nacktmaus etabliert. Die implantierten Tumore zeigten auf der Maus ein unterschiedliches Wachstum.

Tabelle 1:

Tumorwachstum - Patientenmelanome (Uni-Essen)

Versuch	Tierzahl	Tierstamm	Melanom	Tumorwachstum ab:	Tumorinzidenz	beendet	Kryo-schock	Kryo-DMSO	Bemerkungen
MV 8038	3	NOD-SCID	UPMD-1	d 19	3/3	d 43	3 Amp.		
<i>MV 8038-1</i>	6	je 3 NOD-SCID NMRI-nu/nu	UPMD-1	d 18	6/6 (1/6 #)	d 68	3 Amp.		
<i>MV 8038-2</i>	3	NMRI-nu/nu	UPMD-1	d 19	3/3				
<i>MV 8038-3</i>	3	NMRI-nu/nu	UPMD-1	d 8					
MV 8039	3	NOD-SCID	UPMD-2	-	0/3	d 97	-	-	melanot. Mel.
<i>MV 8039-1</i>	3	NMRI-nu/nu	UPMD-2	d11	3/3	d 82	3 Amp.		melanot. Mel.
<i>MV 8039-2</i>	3	NMRI-nu/nu	UPMD-2						
MV 8040	3	NOD-SCID	CRMM-1	d 103	1/3 (5,37x8,78)	d 103	1 Amp.		

Versuch	Tierzahl	Tierstamm	Melanom	Tumorwachstum ab:	Tumorinzidenz	beendet	Kryo-schock	Kryo-DMSO	Bemerkungen
MV 8041	2	NOD-SCID	CRMM-2	d 33	3/3	d 103	1 Amp.		melanot. Mel.
<i>MV 8041-1</i>	6	je 3 NOD-SCID NMRI-nu/nu	CRMM-2	d 82	2/3 3/3	d 110	1 Amp.		
<i>MV 8041-2</i>	3	NMRI-nu/nu	CRMM-2						
MV 8042	3	NOD-SCID	UPMM-1	d 6	3/3	d 83	1 Amp.		
<i>MV 8042-1</i>	3	NMRI-nu/nu	UPMM-1	d 11	3/3				
MV 8043	3	NOD-SCID	UPMM-2	-	0/0	d 117	-	-	
MV 8044	3	NOD-SCID	UPMM-3	d 49	3/3 flach,schwarz	d 93			melanot. Mel.
<i>MV 8044-1</i>	2	NMRI-nu/nu	UPMM-3	d 39					
MV 8045	3	NOD-SCID	UPMM-4	d 92	3/3 flach,schwarz				melanot. Mel.
<i>MV 8045-1</i>	2	NMRI-nu/nu	UPMM-4	d 18					

Erfolgversprechend schien besonders der Tumor UPMD-1, etabliert aus einem 74jährigen Patienten mit uvealem Melanom. Dazu wurden je 5×10^6 Zellen mit Matrigel gemischt und den immundefizienten NOD/SCID-Mäusen (mit ausgeschaltetem IL2-Rezeptor gamma) subkutan transplantiert. Nach 70 Tagen wurden die Tumore entnommen, in kleine Fragmente geteilt und auf neue sechs NMRI-Mäuse subkutan passagiert. Nach Anwachsen und dem Erreichen einer bestimmten Tumorgröße wurde je ein Tumorstück von Passage 2 subkutan auf 34 weibliche NMRI-Mäuse gegeben, die bei palpablen Tumoren am Tag 14 mit den unterschiedlichen Substanzen behandelt wurden; eine Kontrollgruppe wurde mit dem Lösungsmittel (PBS = gepufferte Salzlösung) behandelt. Dosierung, Schedule und Applikationsroute der Medikamente wurden basierend auf frühere Erfahrungswerte festgelegt, sie entsprechen einer maximal verträglichen Behandlung beim Menschen. Die Tumorgröße wurde zweimal wöchentlich gemessen. Der Wachstumsverlauf in den Behandlungsgruppen wurde in Relation zur Kontrollgruppe gesetzt und die Wachstumshemmung in Prozent berechnet. Die Bewertung der Wirksamkeit wurde in Anlehnung an RECIST-Kriterien vorgenommen. Zur Abschätzung der Verträglichkeit wurde ebenfalls zweimal wöchentlich das Körpergewicht der Tiere bestimmt und die Veränderung zum Ausgangswert in Prozent berechnet. Der Versuch wurde am Tag 35 beendet. Die Ergebnisse der Studie sind tabellarisch zusammengefasst, der Tumorwachstumsverlauf der einzelnen Behandlungsgruppen ist graphisch dargestellt. Das xenogene Wachstum dieses Patiententumors ist progredient und homogen. Rapamycin zeigte die höchste Effektivität (T/C 23%, $p < 0.05$) und führte zur partiellen Tumorremission. Dacarbacin, Dasatinib sowie Sorafenib induzierten eine moderate Tumorwachstumshemmung, die als Stable Disease (SD) bewertet wurde.

Tabelle 2: Übersicht Behandlung UPMD-1 (MV10076)

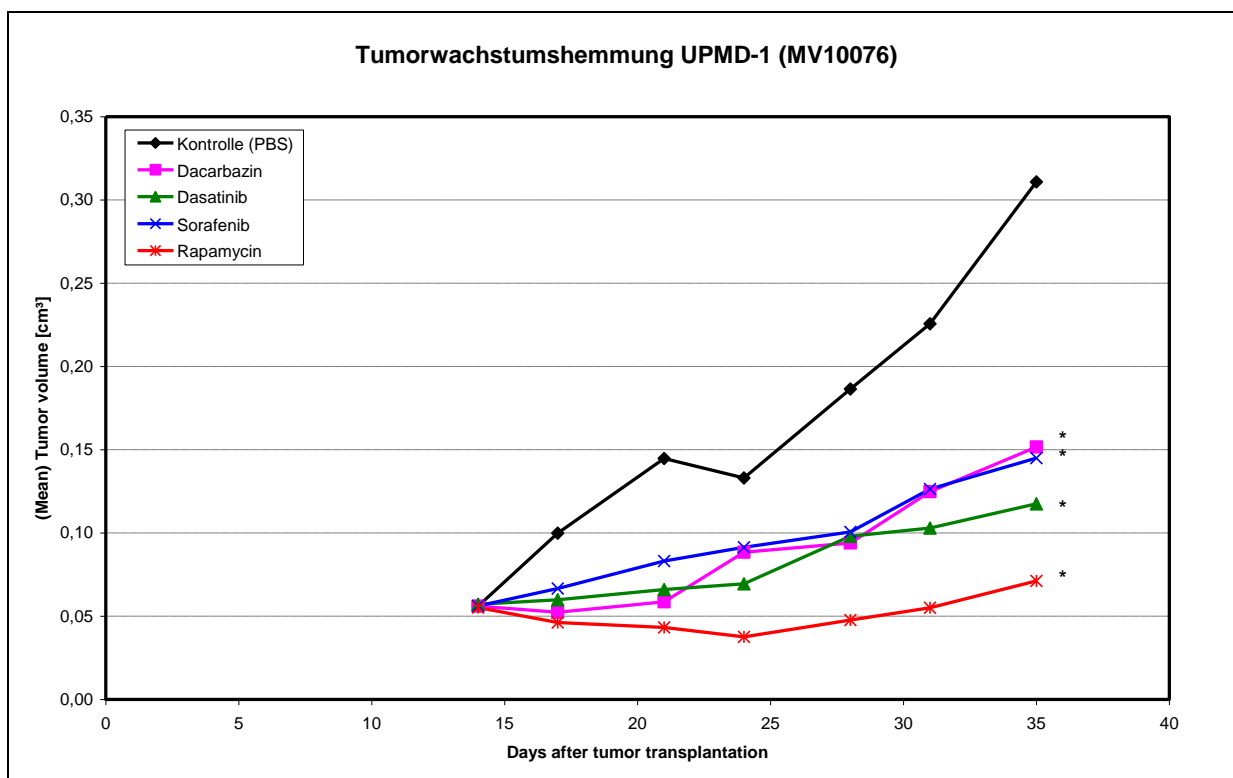
Gruppe	Tierzahl	Substanz	Route	Dosis	Sequenz	Tox.	Tumorwachstum (% zur Kontrolle)	Körperge- wicht (% Änderung)	Bewertung
				mg/kg/inj.	(Tag)	Sterbefälle	Tag 35	Tag 24	
A	6	Kontrolle (PBS)	i.p.		14, 17, 21, 24, 28, 31	0	-	-2	
B	6	Dacarbazin	i.p.	70	14, 17, 21, 24, 28, 31	1 (d20)	49*	-10	SD
C	6	Dasatinib	oral	20	14-17 20-24	0	38*	-1	SD
D	6	Sorafenib	oral	80	14-17 20-24	0	47*	-5	SD
E	6	Rapamycin (Certican)	oral	5	14-17, 20-24, 27-31	1 (d23)	23*	-13	PR

PD Progressive Disease
SD Stable Disease
PR Partial Remission

* signifikant zu Kontrolle

Versuchsdauer: 35 Tage
Tumor: Aderhautmelanom; Primärzelllinie UPMD-1
Herkunft: Universitätsklinikum Essen, Dr. Ralf Hilger
Tiere: NMRI:nu/nu (immundefiziente Mäuse), weiblich

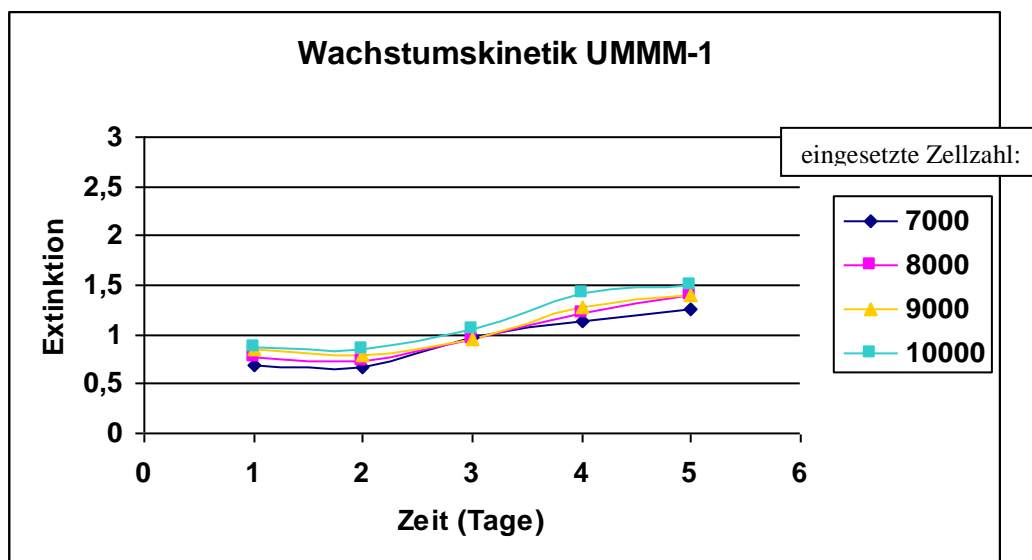
Abbildung 1: Wirkung von Dacarbacin, Dasatinib, Sorafenib und Rapamycin in der Maus

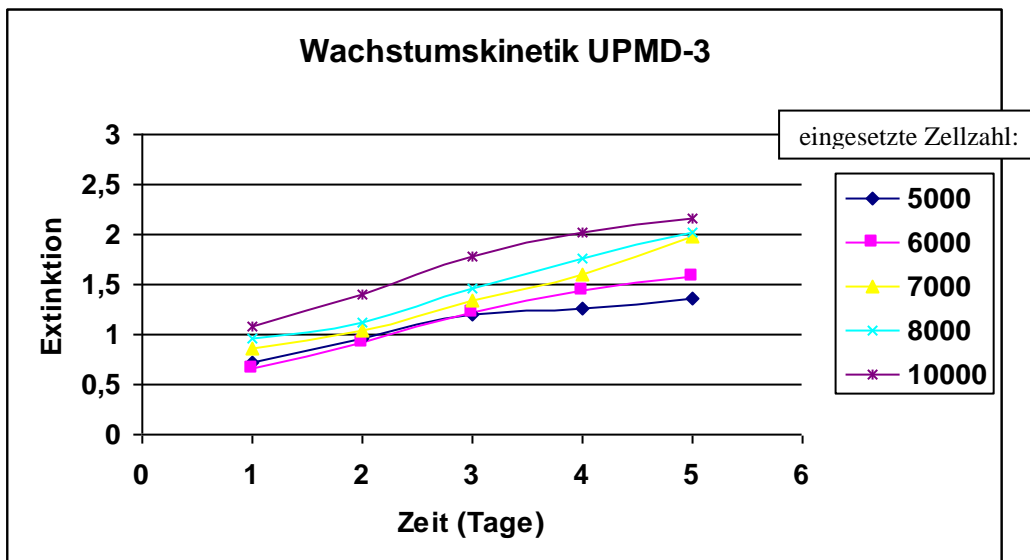
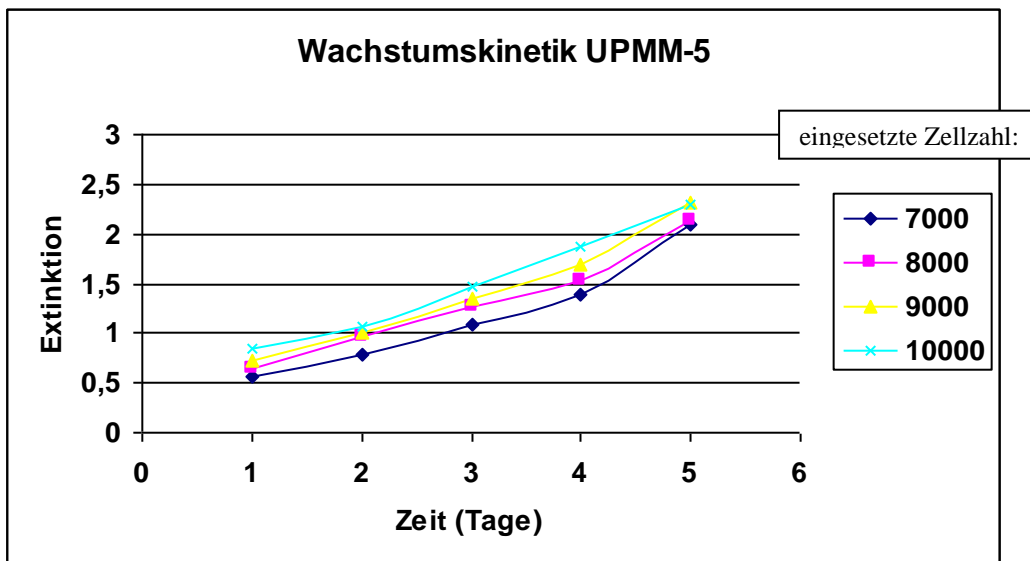


Zusätzlich wurde versucht aus Tumormaterial weitere Zelllinien aus Primärtumoren und gegebenenfalls aus Metastasen zu etablieren. Dabei zeigte sich, dass die Erfolgsrate bei nur

etwa 4% liegt. Es ist gelungen mindestens drei neue Zelllinien des humanen Aderhautmelanoms zu generieren. Dabei gelang es zum ersten Mal eine Linie aus einer Lymphknotenmetastase zu entwickeln (UMMM-1). Die genetische Charakterisierung ist für diese Linien noch nicht vollständig abgeschlossen, es handelt sich aber in zwei Fällen um Tumore mit Monosomie 3 (UMMM-1 und UPMM-5) und in einem Fall liegt das Chromosom 3 disom vor (UPMD-3). Erste Versuche zur Bestimmung der Wachstumskinetik (Verdoppelungszeiten) wurden bereits durchgeführt, an zwei Linien konnten zudem erste Experimente zur Wirksamkeit der unterschiedlichen Substanzen durchgeführt werden (Abbildung 2).

Abbildung 2: Wachstumskurven der Zelllinien UMMM-1, UPMM-5 und UPMD-3





Dabei zeigte sich bei der neu generierten Linie UMMM-1 ein vergleichbares Bild wie schon bei der Linie UPMM-1 beobachtet, das heißt, eine ausgeprägte Resistenz gegenüber den klassischen Chemotherapeutika wie z.B. Fotemustin und cis-Platin bei noch vorhandener Sensitivität gegenüber dem Proteasomeninhibitor Bortezomib. Das dies offensichtlich mit der Verdopplungszeit der Zellen im Zusammenhang steht, wird mit der neu generierten Zelllinie UPMM-5 deutlich. Diese schneller proliferierende Tumorzelllinie (< 72 Stunden) weist

die größte bisher von uns an monosomen Aderhauttumoren gefundene Sensitivität gegenüber Fotemustin (56 μM) und Mitomycin (0,21 μM) und eine vergleichbare Sensitivität gegenüber cis-Platin (2,6 μM) auf. An der Zelllinie UPMD-3 wurden bisher keine Experimente durchgeführt, das Wachstumsverhalten entspricht aber den zwei schon vorher etablierten UPMD-Linien. Die aktuelle Substanztestung an den unterschiedlichen Tumoren wird in Tabelle 3 wiedergegeben:

Tabelle 3:

Drug	IC-50 [μM]				
	UPMM-1	UPMM-2	UPMM-3	UPMM-4	UPMM-5
Cisplatin (2h)	80	ongoing	270	13	16
Cisplatin (24h)	15	ongoing	21	2	3
ATRA	102	ongoing	116	ongoing	ongoing
Fotemustin	> 333	130	ongoing	> 333	56
Mitomycin	3	1	4	7	0,210
Imatinib	47	70	39	37	ongoing
Sorafenib	16	ongoing	17	ongoing	ongoing
CLU-502	57	ongoing	16	18	ongoing
Onconase	ongoing	ongoing	0,42	ongoing	ongoing
Bortezomib	0,047	0,0072	0,08	ongoing	0,018

Drug	IC-50 [μM]				
	UPMD-1	UPMD-2	UMMM-1	CRMM-1	CRMM-2
Cisplatin (2h)	18	37	64	35	37
Cisplatin (24h)	2	8	11	6	3
ATRA	57	ongoing	ongoing	95	67
Fotemustin	84	62	> 333	> 333	103
Mitomycin	0,075	0,059	6,1	5	7
Imatinib	49	44	64	56	56
Sorafenib	8	8	ongoing	9	15
CLU-502	21	11	39	23	13
Onconase	ongoing	ongoing	ongoing	0,58	0,13
Bortezomib	0,006	0,015	0,008	0,006	0,008

Ausblick:

Die Bestimmung der IC-50 Werte wird fortgeführt und ausgedehnt auf die Substanzen Dasatinib, Rapamycin und Dacarbacin. Die Untersuchungen zur Bestimmung möglicher antagonistischer oder synergistischer Effekte in der Kombination zur Behandlung der uvealen Tumore stehen ebenfalls noch aus. Weiterreichende Tierversuche müssen in einem zukünftigen Projekt beantragt werden.

Veröffentlichungen:

Westekemper H, Freistuehler M, Anastassiou G, Nareyeck G, Zeschnigk M, Bornfeld N, Steuhl KP, Scheulen ME, Hilger RA (2012) Chemosensitivity of conjunctival melanoma cell lines to single chemotherapeutic agents and combinations. Br J Ophthalmol. [Epub ahead of print] doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300686

Westekemper H, Freistuehler M, Anastassiou G, Nareyeck G, Zeschnigk M, Bornfeld N, Steuhl K, Scheulen M and Hilger R (2011) Chemosensitivity of conjunctival melanoma cell lines to chemotherapeutic agents. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 48(1):78-80). Extended Abstract. Die Ergebnisse waren Inhalt einer Posterpräsentation auf der Jahrestagung der „Central European Society for Anticancer Drug Research“ (CESAR) (Hilger R, Westekemper H, Freistuehler M, Anastassiou G, Nareyeck G, Zeschnigk M, Bornfeld N, Steuhl K and Scheulen M (2010) Chemosensitivity of conjunctival melanoma cell lines on chemotherapeutic agents. P13)

Ein weiteres Manuskript ist beim Graefe's Archives for Clinical and Experimental Ophthalmology zur Veröffentlichung eingereicht (Chemosensitivity of conjunctival melanoma cell lines to target-specific chemotherapeutic agents. Henrike Westekemper, Michael Freistuehler, Norbert Bornfeld, Klaus-Peter Steuhl, Max Scheulen, Ralf A. Hilger). Die Ergebnisse waren Inhalt eines Vortrags auf der Jahrestagung der DOG 2011 (Westekemper H, Freistuehler M, Anastassiou G, Nareyeck G, Bornfeld N, Steuhl K.-P, Scheulen M, Hilger R. (2011) Chemosensitivität von Zelllinien konjunktivaler Melanome auf zielspezifische Chemotherapeutika.).